Münster 1937 No 743 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. Lendle.

Über die Veränderung der Ausſcheidung von Natriumſalizylat durch intraabdominale Zufuhr hypertoner Löſungen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Robert Schweitzer
Zahnarzt
aus Münster i. Westf.

1937

Buchdruckerei Beyer & Hausknecht K.-G., Bielefeld

Dekan: Professor Dr. Mayr.
Referent: Dr. med. et Dr. phil. W. Haarmann.
Korreferenten: Professor Dr. Lendle,
Professor Dr. Rosemann.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster (Westf.).

Die Einführung hypertoner Lösungen ist für den tierischen Körper von erheblich einschneidender Bedeutung deswegen, weil der tierische Körper, besonders der menschliche, den Salzgehalt des Blutes möglichst gleich zu halten versucht. Höber[1]) nennt dieses Bestreben „Homoiosmie". Die erheblichen Verschiebungen, die sich durch die Einführung hypertonischer Lösungen ergeben, veranlaßten Stejskal[2]) zu einer umfassenderen Arbeit, in der er die Möglichkeit der Erzielung von Heileffekten durch die genannten Tatsachen darlegt. Neben dieser Arbeit sind aber über dieses Kapitel noch viele Einzelarbeiten anderer Untersucher erschienen.

Bei der Einführung hypertoner Lösungen von Salzen in die Vene sucht der Körper, der seinen Blutsalzgehalt gleichzuhalten sucht, durch Einströmen von Gewebswasser in das Blut das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen. Diese Hydrämie läßt sich an der relativen Verminderung des Hämoglobins nach dem Einspritzen der Lösung erkennen.

Bei Versuchen W. Fischers [3]) am hiesigen Institut sank der Hämoglobingehalt bei Natriumchlorid, Natriumacetat, Natriumsulfat und Natriumphosphat in Lösungen, die einer 5%igen Kochsalzlösung entsprachen, innerhalb von 5—20 Minuten, um z. T. mehr als 10%, gemessen nach Sahli, vor und nach der Einspritzung. Die hydrämische Wirkungsstärke entspricht der diuretischen Wirkungsstärke der von Limbeck[4]) angegebenen Reihe. Neben der Ausschwemmung von Gewebsflüssigkeit geht gleichzeitig eine Aufnahme des Salzes in die Gewebe einher. Infolge der überwiegenden Wasserentziehung der Gewebe müssen sich Veränderungen in der Zusammensetzung und besonders in der Tätigkeit der Zellkolloide einstellen. Für die hauptsächlich aus Lipoiden bestehende Nervensubstanz ergibt sich so eine relative Anreicherung von Lipoiden, die sich in einer veränderten Wirkungsweise lipoidlöslicher Stoffe äußern kann. Es ist allgemein bekannt, daß durch die parenterale Zufuhr hypertoner Traubenzuckerlösung bei Morphin und Äther, kurz bei lipoidlöslichen Mitteln, eine erhöhte und beschleunigte Wirkung eintritt. Auf die erhöhte nervöse Reizbarkeit durch den Wasserverlust weisen die Krämpfe hin, die sich bei Einführung von hypertonen Lösungen einstellen. Bürger und Baur[5]) wiesen nach, daß diese Krämpfe zentral-nervösen Ursprungs sind. Die gleichen Untersucher zeigten auch in weiteren Versuchen, wie sich die

[1]) Höber: Lehrb. d. Physiol. S. 78, Springer-Berlin 1922.
[2]) Stejskal: Neue therapeut. Wege. Safar-Verlag, Wien u. Leipzig 1924, Seite 8.
[3]) Fischer, W.: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[4]) Limbeck: zit. n. W. Fischer (Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 25. S. 75. 1889).
[5]) Bürger u. Baur: Z. f. exp. Med. Bd. 56, S. 1. 1927.

Blutverteilung im Körper durch den Wechsel des Einführungsortes verschieden gestaltet. Sie spritzten Mäusen eine 52%ige Dextroselösung in die Vene und in die Bauchhöhle. Bei der Einspritzung in die Bauchhöhle war die Bauchhöhlenflüssigkeit um ein bedeutendes vermehrt, mehr als es durch die eingeführte Flüssigkeitsmenge allein erklärlich ist. Die Nieren waren hierbei blass und blutleer. Bei intravenöser Anwendung der gleichen Lösungen dagegen waren die Nieren prall gefüllt. Bürger und Baur[6]) erklärten dies mit einer Arbeitshyperämie. Bei den Versuchen mit intraabdominaler Einspritzung ist deutlich zu sehen, wie aus dem umliegenden Gewebe Wasser an den Ort der Hypertonie gezogen und so die Hypertonie ausgeglichen wird. Darauf erfolgt schnelle Resorption des Ergusses. Diese Feststellung ist für unsere Versuche insofern von Bedeutung, als wir in der vorliegenden Arbeit die Verhältnisse bei intraabdominaler Einspritzung von Natriumsalizylat im Verein mit hypertonen Lösungen zu untersuchen haben.

Außer dieser wasserentziehenden Wirkung der hypertonen Salzlösungen wirkt sich aber noch die spezifische Wirkungsweise der verwendeten Salze aus. Die gefäßabdichtende Wirkung des Calziums ist allgemein bekannt. Wie schon vorher erwähnt wurde, treten die Salze auch in die Gewebe ein und können hier im Hofmeister'schen Sinne quellend oder entquellend auf die Gewebe einwirken. Hypertone Lösungen an sich wirken immer entquellend auf die Gewebe. Nach einer Aufnahme in das Blut wird ihre Konzentration jedoch so stark herabgesetzt sein, daß die entquellende Wirkung der Lösung durch die entquellende bzw. quellende Wirkung der Salze an sich verstärkt bzw. aufgehoben oder ins Gegenteil verwandelt wird. Wenn nun der therapeutische Effekt durch die quellende bzw. entquellende Wirkung der Salze auf die Gewebe verändert werden kann, so müßten sich hier also Ausblicke auf einen Ausbau der Therapie im speziellen ergeben. Von den von uns verwendeten Salzen wirken Natriumchlorid und Traubenzucker quellend auf die Gewebskolloide. Natriumacetat wird im Körper verbrannt. Das entstehende Natriumbikarbonat führt zu einer Quellung der Gewebe. Quellung bedeutet Aufnahme von Wasser und umgekehrt bedeutet Entquellung Abgabe von Wasser.

Wenn die Einspritzung hypertoner Lösungen von so tiefgreifendem Einfluß auf die Gewebe ist, geht man nicht fehl, wenn man auch eine Änderung in der Aufnahme von Medikamenten in die Gewebe, besonders in diesem Falle der Salizylsäure, annimmt.

Salizylsäure ist lipoidlöslich, während das Natriumsalz nicht lipoidlöslich ist. Bei entsprechendem PH-Wert der umgebenden Flüssigkeit läßt sich aus ihrem Natriumsalz die Salizylsäure freimachen. Nach einer Angabe von Bondi und Jakoby[7]) wird die Salizylsäure in entzündlich verändertem Gewebe zurückgehalten. In einer weiteren Angabe

[6]) Bürger u. Baur: l. c., S. 11.

[7]) Bondi u. Jakoby: zit. n. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 1, S. 987, Springer-Berlin. 1923.

von Binz zu dieser Frage in Heffters Handbuch[8]) wird gesagt, daß die CO_2-Sapnnnung in entzündetem Gewebe ausreiche, um die Salizylsäure aus ihren Salzen frei zu machen. Der Rheumatismus, das Hauptanwendungsgebiet der Salizylsäure, ist nach Klinge[9]) eine allergische Krankheit, und das Bindegewebe befindet sich in einem Zustand der Quellung. Der Begriff der Quellung begegnete uns auch in dem Schrifttum über die Wirkungsweise der Salze. Wenn nun diese beiden Quellungsbegriffe eine gemeinsame Grundlage hätten, was leider nur eine naheliegende Vermutung und keine feststehende Tatsache ist, müßten sich doch Ausblicke auf eine Durchbildung einer erfolgreichen Rheumatismusbehandlung ergeben.

Stejskal[10]) erörtert bereits die Frage, wie sich die Ausscheidungsvorgänge gestalten, wenn man bei einer Reihe von Substanzen bei innerlicher, subkutaner und intravenöser Verabreichung Vergleiche anstellt. Man kann sich vorstellen, daß die Wirkung einer Substanz vorwiegend oder doch in hohem Grade von der Ausscheidungsfähigkeit des Organismus beherrscht wird. Wenn sich ergibt, daß die Ausscheidungsvorgänge bei den einzelnen Verabreichungsweisen wesentlich verschieden sind, so wären damit gewisse Grundlagen geschaffen, die eine veränderte Wirkung im Körper wahrscheinlich erscheinen lassen. Um dieses zu untersuchen, müssen Stoffe verwendet werden, die sich durch die Eigenschaft auszeichnen, im Körper nicht oder nur in äußerst geringem Maße zerstört zu werden und deren Ausscheidung durch die Nieren in leicht nachweisbarer Weise erfolgt. Mendel[11]) verwendet hierzu neben Natrium jodatum in 20%iger Lösung das Attritin, eine 20%ige Lösung von Natriumsalizylat. Nach seinen Untersuchungen steht fest, daß die Ausscheidung große individuelle Schwankungen bei den gleichen Personen bei intravenöser und peroraler Verabreichung zeigt. Nach peroraler Verabreichung erfolgt stärkste Ausscheidung bereits in den ersten zwei Stunden, während das intravenös verabreichte Medikament erst nach 5—12 Stunden die stärkste Ausscheidung zur Folge hat. Eine Verallgemeinerung der Schlußfolgerungen, die sich aus dem Verhalten der Salizylsäure ergeben, ist aber sicher nicht richtig. Eine weitere Anwendungsart für die Salizylsäure zeigen Blume und Breunig[12]). Sie gaben die Salizylsäure intratracheal und fanden, daß sie viel rascher und vollständiger aufgenommen men wird als bei subkutaner Darreichung. Die beigegebenen Kurven und Tabellen zeigen, daß die Salizylsäure bei intratrachealer Anwendung schon nach 2—12 Minuten im Harn nachweisbar wurde und der Höhepunkt der Resorption, gemessen an der Konzentration im Harn, innerhalb der er-

[8]) Heffters Handb. f. exp. Pharmakol. Bd. 1, S. 985, Springer-Berlin.

[9]) Klinge: zit. n. Ergebnisse der allg. Pathol. Rheumatismus, Bd. 27, Bergmann-München, 1933.

[10]) Stejskal: l. c.

[11]) Mendel: zit. n. Stejskal (l. c.).

[12]) Blume u. Breunig: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 161, S. 181, 1931.

sten Stunde erreicht wurde. Bei Infusion von 10 ccm einer 2,5%igen (isotonen) Salizylsäurelösung unter die Haut begann der Nachweis von Spuren im Harn erst nach 12—26 Minuten, und das Maximum der Konzentration trat erst nach 2 Stunden ein. Jedoch wurde bei beiden Anwendungsarten die Hauptmenge innerhalb der ersten 3 Stunden ausgeschieden. Auch die Konzentrationskurve im Blut zeigte ein ähnliches Verhalten. Da aber die beiden Untersucher zur Beschleunigung oder Erregung der Diurese vorher große Mengen (100 ccm) isotoner Kochsalzlösungen spritzten, tritt hierdurch eine Unsicherheit in der Beurteilung der Versuche ein. Immerhin ist für diese Arbeit die Angabe wertvoll, daß die Hauptmenge der Salizylsäure innerhalb der ersten drei Stunden ausgeschieden wird und daß sich ein verschiedenes Verhalten gegenüber intratrachealer und subkutaner Anwendung ergibt.

Da sowohl für die hypertonen Lösungen als auch für die Salizylsäure die Darreichungsart nicht gleichgültig ist, wurden Wallmeyer[13]) und mir die Untersuchung bei innerlicher, intravenöser und intraperitonealer Darreichung übertragen. Mir wurden die Untersuchungen bei intraabdominaler Darreichung übertragen.

Bei Einspritzung hypertoner Lösungen werden diese durch Wassereinstrom verdünnt und dann aufgesogen. Der Zucker verschwindet bald aus der Bauchhöhle. Für das gleichfalls sehr leicht wasserlösliche Natriumsalizylat kann man sicherlich mit einer ähnlich schnellen Resorption aus der Bauchhöhle rechnen. Nach ihrer Aufnahme in das Blut wird die Salizylsäure entweder vollständig durch die Nieren ausgeschieden, oder ein Teil wird in den Geweben zerstört bzw. aufgespeichert. Im ersteren Falle müßte die eingeführte Menge wieder zu annähernd 100% im Harn erscheinen. Der zweite Weg scheint der häufigste zu sein. Nach Suck[14]) ist vier Stunden nach der Aufnahme die Salizylsäure in allen Organen nachweisbar. Die Ausscheidung wird noch beschleunigt, wenn durch Gaben von Natrium bicarbonicum der Harn alkalisch gemacht wird. Beim Menschen soll 50% der ausgeschiedenen Salizylsäure in Form der Salizylursäure ausgeschieden werden. Ein Übergang in Salizylsursäure wird aber von Hanzlik[15]) verneint. Wenn von der eingeführten Menge nur ein Bruchteil im Harn wieder erscheint, so ist anzunehmen, daß der Rest in den Geweben verblieben ist, da wir gesehen haben, daß die Resorption aus der Bauchhöhle in ziemlich kurzer Zeit erfolgen muß. Der Zustand der Gewebe kann aber für die Zurückhaltung der Salizylsäure nicht gleichgültig sein, und wiederum kann der Zustand der Gewebe durch die spezifischen Salzwirkungen beeinflußt werden. Wie sich diese Überlegung im Versuch auswirkt, soll jetzt gezeigt werden.

---

[13]) Wallmeyer: Inaugural-Dissertation 1937 (in Vorbereitung).
[14]) Suck: zit. n. Heffters Handb. Bd. 1, S. 986, Springer-Berlin 1923.
[15]) Hanzlik: J. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 10, S. 461, 1917.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2,5 kg. Die künstliche Entleerung der Blase geschah durch Druck mit der Hand auf die Blase. Bei dem zuerst vorgenommenen Kontrollversuch wurden 20 ccm einer 2,5%igen Natriumsalizylatlösung injiziert. Nach 2, 4, 8 und 24 Std. wurde jeweils der Harn abgedrückt und der etwa spontan gelassene Harn aufgefangen. Da die Sallizylsäure kolorimetrisch bestimmt werden sollte, mußte zunächst die Eigenfarbe des Harns beseitigt werden. Nach der Angabe Haarmann's geschah dieses auf die nachfolgend beschriebene Weise. Der Harn wurde in ein Kölbchen, das 100 ccm faßt, getan und mit 5 ccm gesättigter Zinksulfatlösung, Phenolphthalein und Natronlauge solange versetzt, bis Rotfärbung auftrat, die durch einige Tropfen Zinksulfatlösung entfernt wurde. Es wurde sodann mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Der Kolbeninhalt wurde nach 24 Std. auf einer Porzellannutsche abgesaugt. Die Eigenfarbe des Harns war so beseitigt, und der Harn war völlig farblos. Der Nachweis der Salizylsäure geschah mit einer 0,5%igen Eisenchloridlösung. 10 ccm des entfärbten Harns und 10 ccm der Eisenchloridlösung zusammengebracht ergaben eine violette Färbung. Es zeigte sich hierbei, daß sich aus dem Eisenchlorid geringe Mengen Eisenhydroxyd bildeten, wodurch das Violett einen rostbraunen Farbton erhielt. Dieser rostbraune Niederschlag wurde durch 24stündiges Stehenlassen und anschließendes Filtrieren beseitigt. Zur kolorimetrischen Messung wurde dann eine Standardfarbe hergestellt, in welcher das Natriumsalizylat in einer Verdünnung von 1:3000 enthalten war. (10,0 g Natriumsalizylat wurden in 100 ccm Aqua dest. gelöst und im Verhältnis 1:3000 verdünnt). Von dieser Verdünnung wurden 10 ccm mit 10 ccm der Eisenchloridlösung zusammengebracht und in den Vergleichskeil von Helliges Universal-Kolorimeter gefüllt. Der zu untersuchende Harn wurde dann in dem Kolorimeter mit der Standardfarbe verglichen. Nach Ablesung des jeweiligen Skalenwertes ließ sich die Salizylsäuremenge durch eine einfache Rechnung bestimmen. Wenn die Färbung zu intensiv war, mußte das Filtrat auf das 2- bis 4-fache verdünnt werden. Durch Vorversuche wurde festgestellt, daß durch die Zinkfällung keine Salizylsäure der Bestimmung entging.

Normalversuche.

0,5 g Natriumsalizylat wurden in 20 ccm Aqu. dest. gelöst. Diese Lösung ist 2,5 prozentig und entspricht einer isotonen Natriumchloridlösung. Von ihr wurden jeweils 20 ccm mit der Schlundsonde, subkutan, intravenös und intraabdominal gegeben. Die gefundenen Werte sind in Tabellenform und in Kurven dargestellt. (Tabelle 1; Kurve 1).

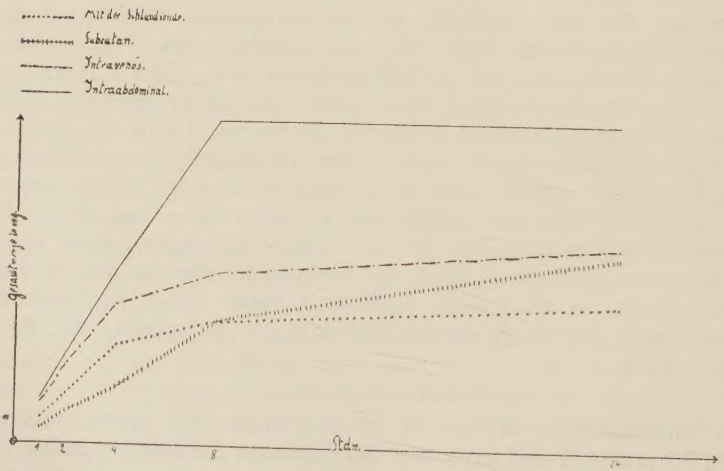
Betrachtet man zunächst einmal die Gesamtausscheidung, so ergibt sich die größte Ausscheidung bei intraabdominaler Verabreichung. Bei den drei anderen Darreichungsarten ergeben sich mit 11,6—16,2% der

Tabelle 1.

0,5 g Natriumsalizylat wurden in 20 ccm Aqu. dest. gelöst. Davon wurden jeweils 20 ccm mit der Schlundsonde, subkutan, intraevnös und intraabdominal gegeben.

Es wurden ausgeschieden:

Nr.	nach Std.	mg	Mittelwert pro 1 Std.	Gesamtmenge n. Std. in mg:	Gesamtmenge n. Std. in %:	Darreichungsart:
1	2.	20,0	10,0	20,0	4,0	Mit der
	4.	20,0	10,0	40,0	8,0	Schlund-
	8.	10,0	2,5	50,0	10,0	sonde.
	24.	8,0	0,5	58,0	11,6	
2	2.	13,0	6,5	13,0	2,6	sub-
	4.	10,0	5,0	23,0	4,6	ku-
	8.	27,0	6,75	50,0	10,0	tan.
	24.	27,0	1,68	77,0	15,4	
3	2.	32,0	16,0	32,0	6,4	in-
	4.	24,0	12,0	56,0	11,2	tra-
	8.	13,0	3,25	69,0	13,8	venös.
	24.	12,0	0,75	81,0	16,2	
4	2.	36,0	18,0	36,0	7,2	intra-
	4.	34,0	17,0	70,0	14,0	abdo-
	8.	60,0	15,0	130,0	26,0	minal.
	24.	0,0	0,0	130,0	26,0	



Kurve 1

eingeführten Menge nur geringe Ausscheidungsschwankungen. Bei Betrachtung der Mengen, die nach den einzelnen Stunden ausgeschieden werden, zeigt sich, daß bei intravenöser Darreichung der Höhepunkt der Ausscheidung schon in den ersten zwei Stunden erreicht wird. Danach sinken die Mengen stetig ab. Ähnliche Verhältnisse liegen bei innerlicher Darreichung vor. Hier werden die Hauptmengen mit 20,0 mg in den

ersten vier Stunden ausgeschieden. Dann sinken die Werte in der folgenden Zeit. Der Mittelwert, der nach der vierten Stunde noch 10,0 beträgt, fällt nach der achten Stunde auf 2,5. Bei subkutaner Anwendung ist die Ausscheidung allgemein verzögert. Der Höhepunkt der Ausscheidungskurve liegt in der vierten bis achten Stunde. Ist die Ausscheidung bei intraabdominaler Anwendung bereits mengenmäßig gegenüber den bisherigen Versuchen erhöht, so zeigen sich auch in der zeitlichen Ausscheidung etwas abweichende Verschiebungen. In den ersten zwei und vier Stunden werden 36,0 bzw. 34,0 mg ausgeschieden und gleichzeitig der Höhepunkt der Ausscheidung erreicht. Nach der achten Stunde hört die Ausscheidung völlig auf. In allen den gezeigten Versuchen hielt die Ausscheidung länger als drei Stunden an. Bringen schon verschiedene Bedingungen, die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tiere und Tierarten erhebliche Abweichungen in der Ausscheidung der Salizylsäure ohne jeden Zusatz mit sich, so werden diese bei Zusatz von anderen körperwirksamen Stoffen, in diesem Falle von hypertonen Salzlösungen noch bedeutend vermehrt. Allein der Wassergehalt schon schwankt bei dem einzelnen Tier je nach der Ernährung und Flüssigkeitszufuhr und der schwankende Wassergehalt der Gewebe muß sich natürlich bei der Einführung der Lösung irgendwie bemerkbar machen.

Versuche mit Salizylsäure und hypertonen Lösungen.

0,5 g Natriumsalizylat werden in 10 ccm der jeweiligen Salzlösung, deren Zusammensetzung in der Tabelle genau angegeben ist, gelöst und in die Bauchhöhle eingespritzt.

Das Wesentliche bei dieser Art der Versuche war es festzustellen, wie die Ausscheidung der Salizylsäure zeitlich sich unter den bekannten Einwirkungen hypertoner Lösungen auf den Körper, gegenüber der rein angewendeten Salizylsäure gestaltet. Ein Teil der Salizylsäure bleibt immerhin in den Geweben zurück. Hervorzuheben ist auch noch, daß die Salizylsäure ein lipoidlöslicher Stoff ist, während ihre Salze es nicht sind. Die Salizylsäure würde dann also unter das für lipoidlösliche Stoffe vorher Gesagte fallen. Über ihr Freiwerden aus ihren Salzen im Gewebe ist vorher auch schon gesprochen worden.

Tabelle 2; Fortsetzung der Tabelle 2; Kurve 2 und 3.

Da immer dieselbe Menge des Natriumsalizylat gegeben wurde, genügt es, die ausgeschiedene Menge in mg anzugeben. Zur Erklärung sei folgendes gesagt: Ringeracetat ist eine Lösung, in der die in der üblichen Ringerlösung enthaltenen Kationen als Acetate in äquimolekularen Mengen enthalten sind wie in der normalen Ringerlösung. Die genaue Zusammensetzung ist aus Tabelle 2, Nr. 5 zu ersehen. Nähere Angaben über das Mittel AOI nach Dr. Bertram sind aus der Arbeit von K. Thurn[16]) zu entnehmen. Es heißt da: „Soweit bekannt geworden, handelt es sich

[16]) Thurn, K.: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Tabelle 2.

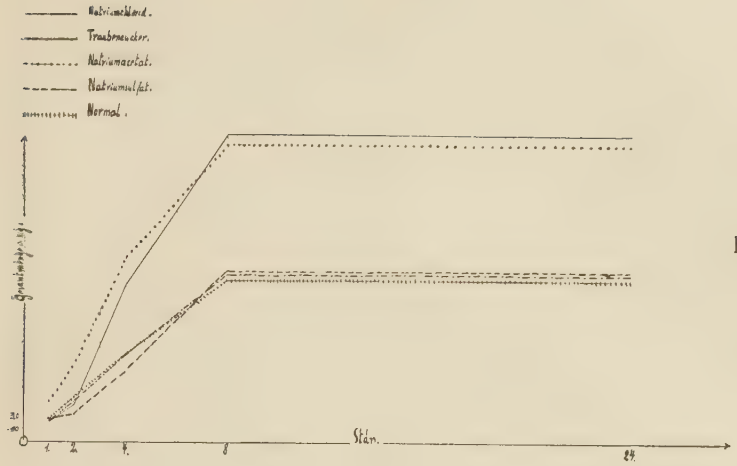
0,5 g Natriumsalizylat werden in 10 ccm der jeweiligen Salzlösung, deren Zusammensetzung in der Tabelle genau angegeben ist, gelöst und in die Bauchhöhle eingespritzt.

Nr.	nach Std	mg	Mittelwert pro 1 Std.	Gesamtmenge n. Std. in mg:	Gesamtmenge n. Std. in %:	Darreichungsart intraabdominal. Lösung:
1	2.	30,0	15,0	30,0	6,0	9,5 g Natr.-Chlorid; 100,0 ccm
	4.	96,0	48,0	126,0	25,2	Aqu. dest. 10-fach
	8.	120,0	30,0	246,0	49,2	hyperton.
	24.	0,0	0,0	146,0	49,2	
2	2.	32,0	16,0	32,0	6,4	52 g Traubenzucker
	4.	38,0	19,0	70,0	14,0	+100 ccm Aqu. dest.
	8.	64,0	16,0	134,0	26,8	10-fach hyperton.
	24.	0,0	0,0	134,0	26,8	
3	2.	64,0	32,0	64,0	12,8	Natriumacetat 18,5;
	4.	84,0	42,0	148,0	29,6	Aqu. dest. 100 ccm.
	8.	90,0	22,5	238,0	47,6	10-fach hyperton.
	24.	0,0	0,0	238,0	47,6	
4	2.	21,0	10,8	21,6	4,3	Gesättigte Natrium-
	4.	36,0	18,0	57,6	11,5	sulfatlösung
	8.	80,0	20,0	137,6	27 5	ca. 5-fach hyperton.
	24.	0,0	0,0	137,6	27,5	

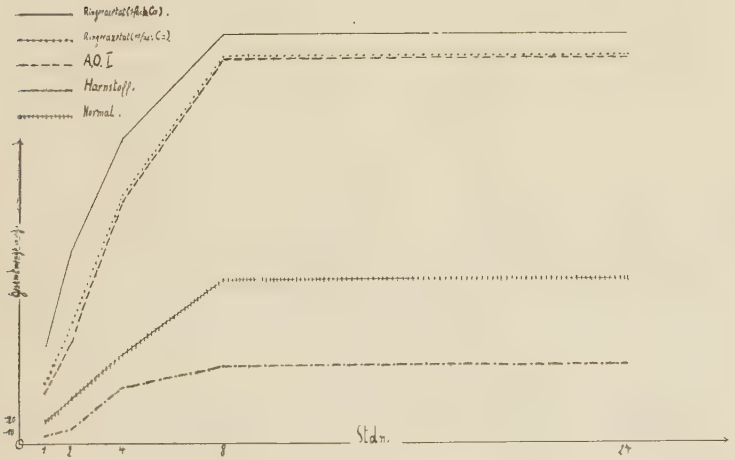
Fortsetzung der Tabelle 2.

Es wurden ausgeschieden:

Nr.	nach Std	mg	Mittelwert pro 1 Std.	Gesamtmenge n. Std. in mg:	Gesamtmenge n. Std. in %:	Darreichungsart intraabdominal. Lösung:
5	2.	152,0	76,0	152,0	31,0	Kalium acet. 1,0
	4.	90,0	45,0	242,0	48,4	Natr. „ 35,5
	8.	83,0	20,75	325,0	65,0	Magn. „ 0,24
	24.	0,0	0,0	325,0	65,0	Calc. „ 0,8
						Aqu. bidest. ad 200,0.
						ca. 10-fach hyperton.
6	2.	95,0	47,0	95,0	19,0	Kalium acet. 1,0
	4.	102,0	51,03	197,0	39,4	Natr. „ 35,5
	8.	110,0	27,5	307,0	61,4	Magn. „ 2,4
	24.	0,0	0,0	307,0	61,4	Calc. „ 8,0
						Aqu. bidest. ad 200,0.
						ca. 10-fach hyperton.
7	2.	80,0	40,0	80,0	16,0	AOI (Bertram) ad
	4.	113,0	56,5	193,0	38,6	usum. hum. 5-fach
	8.	113,0	28,25	306,0	61,2	hyperton.
	24.	0,0	0,0	306,0	61,2	
8	2.	12,0	6,0	12,0	2,4	14 g Harnstoff
	4.	32,0	16,0	44,0	8,8	Aqu. dest. ad 100,0
	8.	18,0	4,5	62,0	12,4	10-fach hyperton.
	24.	0,0	0,0	62,0	12,4	



Kurve 2



Kurve 3

um eine hypertonische Lösung von Natriumacetat und Natriumsulfat, die Kampher und Phenol und durch Zugabe einer Jodlösung durch Reaktion mit dem Phenol Jodphenol enthält. Die Lösung ist durch den Azetatgehalt alkalisch — nach unseren Messungen beträgt der $P_H = 7{,}5$ — und stark gepuffert. Die Hypertonie entspricht einer 5%igen Kochsalzlösung".

Ordnet man die Versuche so, daß sie nach zwei Stunden in mengenmäßig absteigender Linie aufgeführt werden, gelangt man zu folgenden Reihen:

Reihe 1.

Ausscheidungsergebnis innerhalb der ersten 2 Stunden		% der Kontrolle
Ringeracetat 1 fach Ca	152 mg	422
Ringeracetat 10 fach Ca	95 mg	267
AOI (Bertram)	80 mg	222
Natriumacetat	64 mg	178
Normal	36 mg	100
Traubenzucker	32 mg	89
Natriumchlorid	30 mg	83
Natriumsulfat	21,6 mg	60
Harnstoff	12 mg	33

Durch Ringeracetat, AOI (Bertram) und Natriumacetat wird in den ersten zwei Stunden die Ausscheidung erheblich beschleunigt. Traubenzucker und Natriumchlorid verhalten sich gleich. Durch beide wird die Ausscheidung der Salizylsäure nur um ein ganz geringes gegenüber der Norm verringert. Das an sich entquellende Natriumsulfat, das eigentlich in die Gruppe des Ringeracetats gehört, verringert ganz deutlich die Ausscheidung innerhalb der ersten zwei Stunden. Ganz abweichend verhält sich durchgehend, sei es zeitlich, sei es in der Gesamtausscheidung der Salizylsäure, der Harnstoff. Die Ausscheidung der Salizylsäure ist bei Harnstoff zu jeder Zeit ganz erheblich vermindert. Wallmeyer[17]) fand bei seinen intravenösen Versuchen überhaupt ein völliges Fehlen der Salizylsäure bei Zusatz von Harnstoff. Für Erklärungsversuche, die sich angesichts dieser Tatsache unwillkürlich aufdrängen, kommt uns die Volhard-Becher'sche Urämie-Theorie zu Hilfe, die Baur[18]) in seiner Arbeit erwähnt und durch Beiträge ergänzt. Danach soll der Harnstoff Substanzen, denen der Eintritt in die Gewebe normalerweise erschwert oder überhaupt nicht möglich ist, den Eintritt in die Gewebe erleichtern bzw. erst ermöglichen. Baur[18]) zeigte dieses Verhalten an Farbstoffen und an Strychnin. Durch manche Farbstoffe wurde der ganze Körper des Tieres bedeutend stärker verfärbt, als wenn der Farbstoff nur allein eingespritzt worden wäre. Durch diese Eigenschaft des Harn-

Reihe 2.

Ausscheidungsergebnis innerhalb der 3. bis 4. Stunde		% der Kontrolle
AOI (Bertram)	113 mg	332
Ringeracetat 10 fach Ca	102 mg	300
Natriumchlorid	95 mg	280
Ringeracetat 1 fach Ca	90 mg	264
Natriumacetat	84 mg	248
Traubenzucker	38 mg	112
Natriumsulfat gesätt.	36 mg	106
Normal	34 mg	100
Harnstoff	32 mg	94

[17]) Wallmeyer l. c.

[18]) Baur: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 167, S. 104, 1932.

stoffs ließe es sich erklären, daß in unserem Falle die Salizylsäure vermehrt in die Gewebe abgelagert würde, so daß für die Ausscheidung im Harn keine genügende Konzentration des Blutes vorhanden ist. Von den von uns verwendeten Stoffen nimmt der Harnstoff eine Sonderstellung ein.

Betrachtet man das Ausscheidungsergebnis innerhalb der 3. und 4. Stunde, so sieht man jetzt den Versuch mit AOI (Bertram) an erster Stelle mit 113,0 mg stehen. Hierauf folgt das Ringeracetat mit 10 fachem Ca-Gehalt. Das Natriumchlorid rückt von der 6. auf die 3. Stelle. Daß das Ringeracetat mit einfachem Calciumgehalt sich etwas von dem mit 10-fachem Calciumgehalt unterscheidet, ist auf die gefäßabdichtende Wirkung des Calciums zurückzuführen. Immerhin sind aber die Unterschiede nicht so erheblich, wie eigentlich anzunehmen wäre. Das Natriumsulfat zeigt auch hier wieder sein abweichendes Verhalten.

Reihe 3.

Ausscheidungsergebnis innerhalb der 5. bis 8. Stunde		% der Kontrolle
Natriumchlorid	120 mg	200
AOI (Bertram)	113 mg	188
Ringeracetat 10 fach Ca	110 mg	183
Ringeracetat 1 fach Ca	83 mg	138
Natriumacetat	90 mg	150
Natriumsulfat	80 mg	133
Traubenzucker	64 mg	112
Normal	60 mg	100
Harnstoff	18 mg	30

In der 5. bis 8. Stunde rückt das Natriumchlorid mit 120,0 mg an die erste Stelle. Dann folgen wieder die entquellenden Stoffe. Der Traubenzucker weicht nicht erheblich von der normalen Ausscheidung ab.

Nach der 8. Stunde wurde in keinem Falle Salizylsäure ausgeschieden. Wenn man den Prozentgehalt der insgesamt ausgeschiedenen gegenüber der eingeführten Menge zugrunde legt, ergibt sich folgende Reihe.

Gesamtausscheidung: % des zugeführten Natriumsalizylacetates.

	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.	nach 24 Std.
Normalversuch	7,2	14,0	26,0	26,0
Ringeracetat 1 fach Ca	30,4	48,4	65,0	65,0
„ 10 „ Ca	19,0	39,4	61,4	61,4
AOI (Bertram)	16,0	38,6	61,2	61,2
Natriumchlorid	6,0	25,2	49,2	49,2
Natriumacetat	12,8	29,6	47,6	47,6
Traubenzucker	6,4	14,0	26,8	26,8
Natriumsulfat	4,3	11,5	27,5	27,5
Harnstoff	2,4	8,8	12,4	12,4

Gesamtausscheidung: % der Kontrolle.

	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.	nach 24 Std.
Ringeracetat 1 fach Ca	422	346	250	250
„ 10 „ Ca	264	281	236	236
AOI (Bertram)	222	276	235	235
Natriumchlorid	83	180	189	189
Natriumacetat	178	211	183	183
Traubenzucker	89	100	103	103
Natriumsulfat	60	82	106	106
Harnstoff	33	63	48	48

Bei Betrachtung der Gesamtausscheidung der Salizylsäure, die nach der achten Stunde beendet ist, lassen sich 3 Gruppen von hypertonen Lösungen aufstellen. Die erste Gruppe, zu der Ringeracetat, AOI, Natriumchlorid und Natriumacetat gehören, beschleunigen die Ausscheidung der Salizylsäure um das 2- bis 2½ fache. Die zweite Gruppe Traubenzucker, Natriumsulfat, haben keinen Einfluß auf die Ausscheidung. Harnstoff allein setzt die Ausscheidung deutlich herab. Worauf dieses unterschiedliche Verhalten zurückzuführen ist, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Die Feststellung, daß Harnstoff die Ausscheidung der Salizylsäure verhindert, kann in der Weise gedeutet werden, daß der Salizylsäure durch die Harnsäure der Weg zur Zelle gebahnt wird. Das Salizylsäuremolekül wird hier zum größten Teil abgebaut. Die Folge davon ist, daß nur ein kleiner Teil im Harn erscheint. Umgekehrt kann man vermuten, daß durch Ringeracetat, AOI, Natriumchlorid und Natriumacetat die Grenzmembranen der Zellen abgedichtet werden, wodurch der Salizylsäure der Eintritt in das Gewebe erschwert wird. Die Folge hiervon ist eine erhöhte Ausscheidung durch die Nieren. Die Verhältnisse werden dadurch noch komplizierter, daß die Salze der Salizylsäure nicht lipoidlöslich sind, wohl aber die freie Salizylsäure.

Zusammenfassung.

Durch Injektion hypertoner Lösungen in die Bauchhöhle wird die Ausscheidung des Natriumsalizylats durch Ringeracetat, AOI (Bertram), Natriumchlorid und Natriumacetat beschleunigt, durch Traubenzucker und Natriumsulfat nicht verändert, durch Harnstoff deutlich vermindert.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Dr. med. et Dr. phil. W. Haarmann für die gütige Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Am 24. Januar 1911 wurde ich in Sögel als Sohn des Veterinärrates Wilhelm Schweitzer geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule, vierjährigem des Gymnasiums zu Boppard a. Rh., einjährigem der Realschule zu Trier und vierjährigem Besuch der Staatlichen Oberrealschule zu Prüm (Eifel), erhielt ich Ostern 1933 das Reifezeugnis an letztgenannter Anstalt.

Im S. S. 1933 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität zu Münster i. W. Dort legte ich am 25. Juli 1934 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls an der Universität zu Münster.

Im S. S. 1935 unterbrach ich das Studium, da ich ½ Jahr „Freiwilligen Arbeitsdienst" leistete.

Ich setzte mein Studium an der Univ. Münster fort und legte am 23. April 1937 die Staatsprüfung mit dem Prädikat „Sehr gut" ab.